

# 実験的くも膜下出血における延髄電気刺激による圧波

金沢大学医学部脳神経外科学教室 (主任：山本信二郎教授)

辻 哲 朗

(昭和59年2月1日受付)

急性頭蓋内圧亢進における頭蓋内圧変動すなわち圧波の出現機序について研究した。イヌを用い、チオペンタール静脈麻酔、非動化、人工呼吸のもとに、溶血赤血球のくも膜下腔注入により、実験的くも膜下出血モデルを作製した。全身血圧(systemic blood pressure: SBP)、頭蓋内圧(intracranial pressure: ICP)、脳灌流圧(cerebral perfusion pressure: CPP)、脳波を連続的にポリグラフで観察すると共に磁気テープに記録し、種々の時期に延髄を電氣的に刺激し、その反応を検索した。正常の動物で脳幹を刺激しても圧波は生じないか、あるいは極めて小さい。しかしくも膜下腔に血液物質を注入し、自発的に圧波が出現するようになると、電気刺激により著明な圧波を生じうようになる。延髄電気刺激時の圧波出現閾値は0.05 mA, 1 msecでは20 Hz; 0.1 mA, 1 msecでは10 Hz; 0.2 mA, 1 msecでは2.5 Hzであった。刺激頻度、電流値の増加によって大きな反応が得られるようになった。門から吻側5 mmより尾側2 mmの範囲において57点で刺激を行い、得られる反応は、速い圧波、遅い圧波、リバウンド波、プラトウ波の4種類に分類された。速い圧波は、持続が10秒-30秒でICPがSBPに同期して上昇する反応であり、24点において誘発され、外側網様体に広範囲に散在していた。遅い圧波は、持続が30秒-3分でSBPは無変化であるか、あるいは逆位相に下降する反応であり、8点において誘発され、外側網様体疑核近傍に存在していた。リバウンド波はICPがSBP下降に同期して一旦下降した後、30秒-3分間リバウンド状に上昇する反応であり、孤束核近傍外側部9点において誘発された。プラトウ波は、持続が3分から10分で、振幅が20-60 mmHgに達するもので、SBPは変化しないか、あるいは逆位相に下降する。外側網様体内側部に直径2 mmの血腫を作った例において、外側網様体オリブ核背外側部の2点の刺激にて、プラトウ波が誘発された。三叉神経脊髄路核の背側部、舌下神経核近傍、ならびに内側網様体の刺激では、5 mmHg未満の反応しか誘発されなかった。以上の結果より、延髄外側網様体および孤束核近傍が、脳血管緊張維持に関与することが示唆される。

**Key words** intracranial pressure, 圧波, 電気刺激, 孤束核, 外側網様体

くも膜下出血において、その予後に影響する最も大きな要因は、頭蓋内圧亢進である。脳動脈瘤破裂における頭蓋内圧(intracranial pressure, 以下ICPと略)を連続的に観察すると出血直後に著しく増大した圧は、一旦下降するが、再び増大の傾向を示す<sup>1-3)</sup>。出血直後の一次的ICP亢進は出血自体によるものであるが、二次的ICP亢進の原因は脳腫脹<sup>24-9)</sup>あるいは髄液吸収系の障害<sup>10-12)</sup>による水頭症による。急性ICP亢進の初期ないし中期においては上昇したICPに重なって、急激なICPの変動すなわち圧波の現象がみられる。圧

波は脳血管床の変化によるものであり<sup>13)</sup>、急性脳腫脹に随判する必発の現象である<sup>2)6)14-19)</sup>しかし、その末期においては、脳血管が全く弛緩した脳血管麻痺の状態となり、ICPは全身血圧(systemic blood pressure, 以下SBPと略)依存性に変動するのみとなる<sup>3)9)13)20)21)</sup>。圧波は多くの場合、SBP、呼吸、瞳孔などの自律機能の変動や脳波の変化を伴い<sup>22)23)</sup>、麻酔剤、殊にバルビタール剤によって良く抑制され<sup>21)24)</sup>、脳幹機能不安定状態あるいは障害によると考えられている。また視床下部より脳幹の刺激あるいは破壊は、ICPに著しい影響をも

Pressure Waves Produced by Bulbar Stimulation in Experimental Subarachnoid Hemorrhage. Tetsurou Tsuji, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University.

つ<sup>25)</sup>。しかし実験的に脳損傷による ICP 亢進モデル、あるいは正常動物の脳幹の刺激による圧波の作製は困難である。著者はイヌのくも膜下腔に溶血赤血球を注入することにより ICP 亢進モデルを作製し、その後におこる ICP と SBP の変動を観察した。さらに各時期において、延髄電気刺激を行い、圧波の現象の再現を試みた。圧波を生ずる機構を延髄との関連において検索した。

### 材料および方法

実験には体重 8-16 kg の雑種成犬 29 頭を用いた。チオペンタール・ソディウム 10 mg/kg 静注による麻酔下に気管切開し、気管チューブを挿入した。股静脈を確保し、パנקロニウムブロマイド 1 mg/h 投与により非動化し人工呼吸器に接続した。頭部は東大脳研式脳定位固定装置に固定した。生食ないしは乳酸リンゲル液 5 ml/kg/h の速度で点滴し、保温パネルを用いて、動物の直腸温を 37-39°C に維持した。右頭頂部に穿頭孔を穿ち、硬膜に圧トランスデューサー (Konigsberg Inst. p 3.5) を装着して ICP を計測した。SBP は股動脈に径 0.8 mm のポリエチレンチューブを挿入し圧トランスデューサー (日本光電 MP-4) に誘導し測定した。2 台の記録計 (東亜電波 PR-3T, CDR 12-A) を並列に用い、1 台は記録速度を 6 cm/h に設定して連続的に、SBP, ICP を記録した。他方は 2 cm/min に設定して、SBP, ICP, 脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure: 以下 CPP と略) を同時に記録して、それぞれの圧変化の詳細を検索した。CPP は SBP 測定用増幅器と ICP 測定用増幅器との間に差動回路において記録した。さらに脳波計 (日本光電 ME-82) を用い、SBP, ICP, CPP 心電図・心拍数及び脳波を同時に記録した。心拍数は瞬時心拍計 (日本光電 AT-601 G) により測定した。脳波は両側頭頂部硬膜上に銀電極を装着し、不関電極は前頭部正中部に設定して記録した。これらの現象は総て同時に磁気記録 (Sony UFR-A) し、記録の再生を可能とした。18 ゲージ針を眼窩下縁より視神経孔を経て視交叉槽に留置し、40-60 mmHg の圧にて溶血赤血球を脳底部くも膜下腔に注入して、実験的くも膜下出血モデルを作製した。注入物質としては、イヌより採取したヘパリン加血液を 5000 r. p. m. にて 10 分間遠心し、血漿・血小板ならびに白血球を取り除き、-20°C に冷凍保存しておいたものを室温にて加温溶血させたものを用い、0.2-0.25 ml/kg の量を用いることを標準とした。0.4 ml/kg 以上では数時間にて致死的な急性頭蓋内圧亢進をきたし、0.1 ml/kg 以下では ICP 亢進モデルを作製し難い結果が得られた。溶血赤血球注入前後の各時間において、延髄の電気刺激

を行い、ICP, SBP 反応を観察した。刺激電極には直径 125  $\mu$  のテフロンコーティングタングステン線の先端を電解研磨し、約 200  $\mu$  突出させ、このものを外筒外径 500  $\mu$  のステンレスパイプに通して用いた。電極刺入通路の骨に歯科用ドリルで小孔を穿ち、硬膜を切開し、上述の 2-3 本の電極を 2 mm 間隔で電極保持器に固定し、Lim<sup>26)</sup> の定位脳坐標図を参考にして延髄の種々の部位に刺入し、頭蓋孔を水密に歯科用セメントで密閉した。不関電極は、頸部切開創の筋層内に皿電極を包埋して用いた。定電流刺激装置 (WPI anapulse stimulator model 301 stimulation isolation units model 305-2) を用い、刺激電極を陰性として 0.1-0.2 mA, 1 msec, 10 Hz の矩形波で、5 秒間の刺激を行うことを標準とした。刺激実験終了後、0.2 mA の直流を数秒間通電し、電極先端部に壊死巣を作製した。実験終了後、直ちに脳を摘出し、血液の脳底部及び脳表への広がりを観察した。10% 等張ホルマリンで固定後、第 IV 脳室底に垂直に連続切片を作製し、Nissl 染色を行い、電極先端の刺激部位を確めた。

### 成 績

#### I. 血液物質注入による ICP 変動

図 1 は溶血赤血球 0.21 ml/kg (2.5 ml/12 kg) 注入後の経過を示す。1 時間後より ICP は約 30 mmHg に上昇し、2 時間後より圧波が出現し始め、5 時間後には頻発し、その振幅は 20 mmHg に達する様になった。9 時間後には平均 ICP は 70 mmHg 以上に上昇し、この時期には ICP 変動は SBP 依存性となり、脳血管麻痺の現象を呈した。

図 2 は図 1 における A・B 及び C の各時期における SBP・ICP・CPP の変動を示す。圧波は、持続が 10-30 秒のものを速い圧波、30 秒-3 分のものを遅い圧波、3 分-10 分のものをプラトウ波とよぶ。速い圧波は同期する SBP の上昇を伴い、遅い圧波・プラトウ波の場合は SBP は変化しないか、あるいは逆位相に下降する。

血液注入より 4.5 時間を経過した時点 (A) において、振幅 15 mmHg、持続 1-2 分の遅い圧波が数分おきに出現し、SBP は同期して僅かに下降し、したがって CPP は 15-20 mmHg の下降を示している。5.5 時間後 (B) に見られる圧波は振幅 20 mmHg、持続 4 分、台形の形をなしており、これはプラトウ波である。同期して SBP は約 20 mmHg 下降し、CPP の下降は 40 mmHg に達している。7.5 時間後 (C) では、平均 ICP は 40 mmHg 以上に上昇し、持続が約 15 秒、振幅 15 mmHg の速い圧波が頻発し、SBP は同期して約 40 mmHg 上昇し、したがって CPP には上昇が認められ

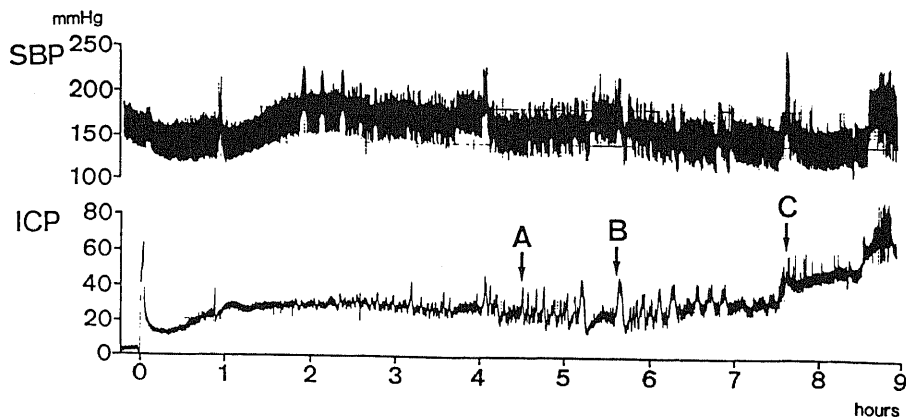


Fig. 1. Systemic blood pressure (SBP) and intracranial pressure (ICP) following subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells (hemolysed RBCs). ICP showed transient rises called pressure waves, which appeared superimposing on a base-line of ICP, 4 hours after infusion.

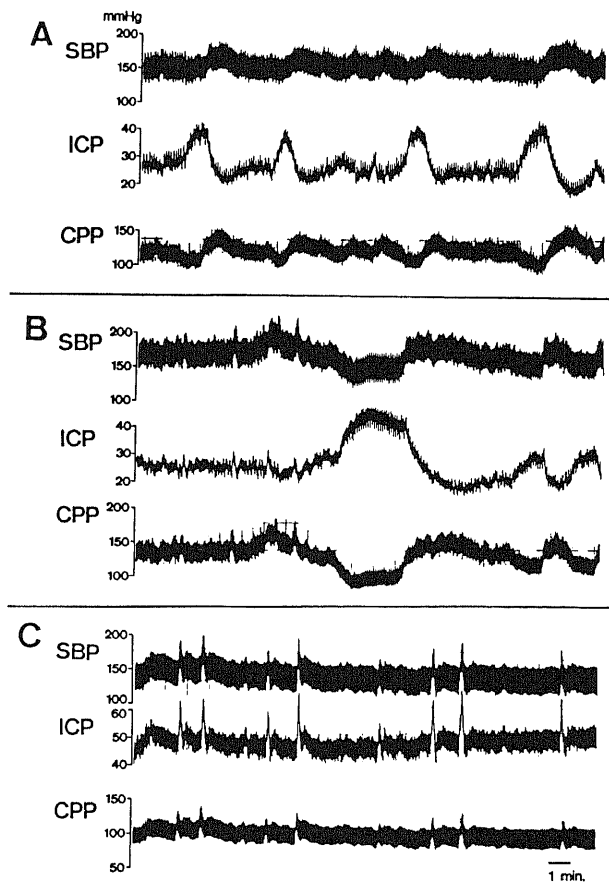


Fig. 2. Simultaneous recordings of SBP, ICP and CPP at various stages of A, B and C shown in Fig. 1.

A: slow waves. B: plateau wave. C: fast waves.

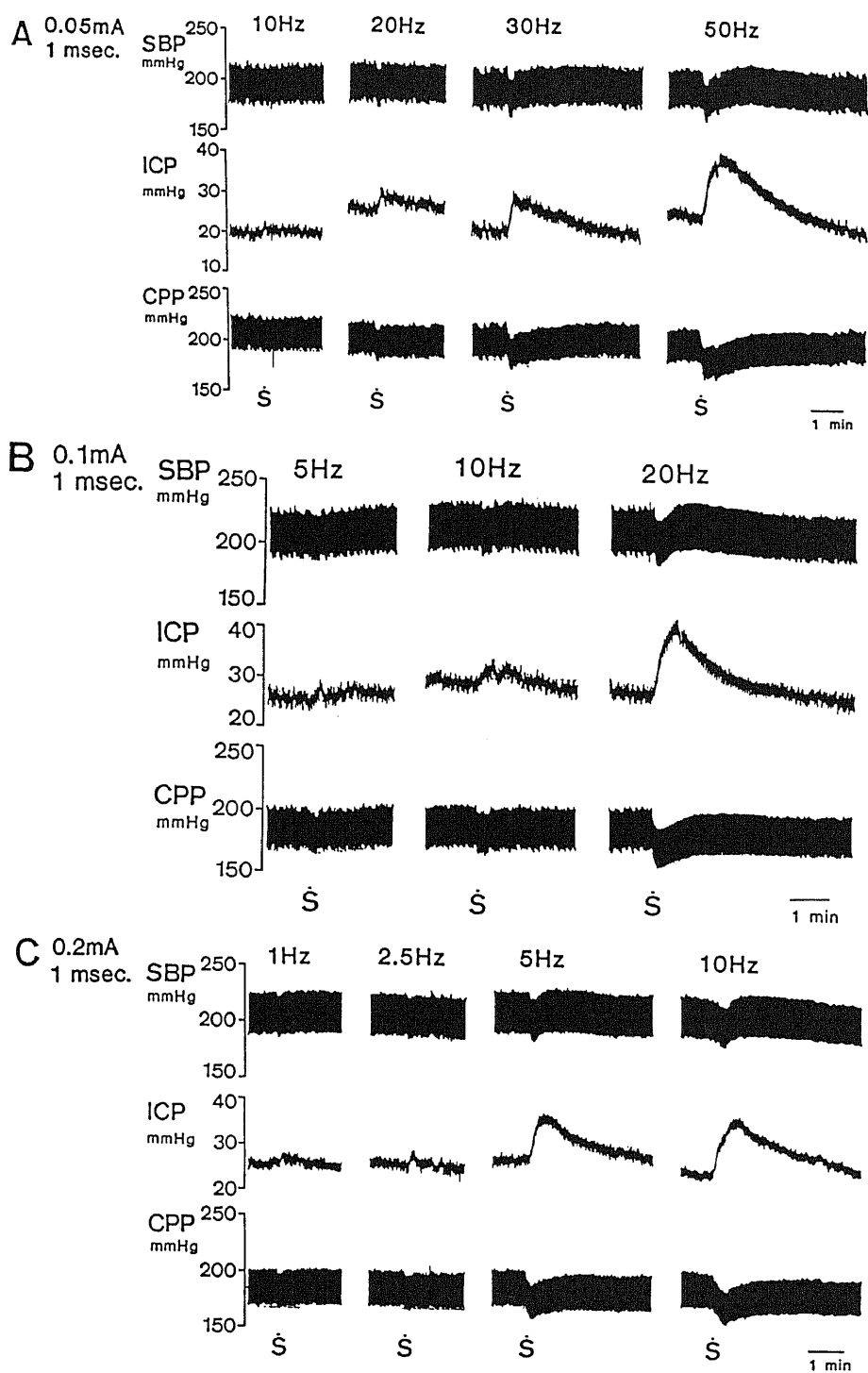


Fig. 3. Effects of electrical stimulation of the same portion of lateral reticular formation of medulla oblongata. Stimulation was made 4 hours after infusion of hemolysed RBCs.

A: 0.05 mA, 1 msec, 10–50 Hz.

B: 0.1 mA, 1 msec, 5–20 Hz.

C: 0.2 mA, 1 msec, 1–10 Hz.

る。

上記三種の圧波の出現頻度は、速い圧波は29例中26例、遅い圧波は29例中16例であるのに対し、プラトウ波は29例中6例にみられたのみであり、発現は困難であった。三種の圧波の出現順序は必ずしも一様ではない。しかし本研究に見られた傾向として、速い圧波は血液注入早期から末期までみられることが多かった。遅い圧波は時間の経過と共に頻度・振幅ともに増加し、それと共にICPの亢進傾向を示し、二次的ICP亢進と、より深い関係が認められた。プラトウ波は遅い圧波より末期に出現する傾向がみられ、延髄内に血腫を作った一例に頻発するのが認められた。脳血管麻痺の状態では、遅い圧波・プラトウ波はみられなくなった。

## II. 血液注入群における延髄電気刺激効果

### 1. 刺激のパラメーター

図3は溶血赤血球注入後ICPが20-30 mmHgに上昇した時期に、門より3 mm前方の外側網様体外側部の刺激条件と、出現した遅い圧波の大きさを示す。0.05 mA, 1 msecの強さでは、10 Hzの刺激頻度では、反応はほとんど認められないが、20 Hzの刺激にてICPの3 mmHgの上昇を認めた。刺激頻度の増加と共に反応は大きくなり、50 Hzの刺激では最大の反応を生じ、ICPは15 mmHg上昇を生じ、持続は(1/3値)約2分であり、SBPは15 mmHg下降した。(A). 0.1 mA, 1 msecの刺激では、5 Hzの時はほとんど変化が認められないが、10 Hzの刺激にてICPの2 mmHgの上昇、20 Hzにて13 mmHgの上昇を認めた。(B). 0.2 mA, 1 msecの刺激では、1 Hzでは変化が少いが、2.5 HzにてICPは2 mmHg上昇、5 Hzにて10 mmHg上昇、10 Hzにて15 mmHg上昇した。(C). 以上の結果より、延髄電気刺激閾値は、0.05 mAでは20 Hz,

0.1 mAでは10 Hz, 0.2 mAでは2.5 Hzであった。刺激頻度が大きくなる程得られる反応は大きくなり、また刺激電流値が大きくなる程、低頻度の刺激で反応が得られる様になった。これに対し、刺激のパラメーターにより反応の基本パターンに変化をきたすことはなかった。以上より刺激は0.1-0.2 mA, 1 msec, 10 Hzのものを用いることにした。

### 2. 刺激によるSBP, ICP反応の種類

血液注入前後の各時期に延髄電気刺激を行いSBP, ICP, CPP反応を観察した。中等度ICP亢進時における電気刺激によるSBP, ICP反応は次の4種類に分類された。i) 持続が10秒-30秒で同期したSBP上昇を伴う反応(速い圧波), ii) 持続が30秒-3分でSBPは無変化であるか、あるいは下降する反応(遅い圧波), iii) 刺激直後よりSBPが約10秒間下降し、ICPはSBP下降に伴って一旦下降した後、30秒-3分リバウンド状に上昇する反応(リバウンド波), iv) 持続が3分-10分でSBPが無変化であるか、あるいは下降する反応(プラトウ波)である。

#### i) 速い圧波

図4は溶血赤血球0.23 ml/kg (2.5 ml/11 kg) 注入によるSBP, ICP変動の経過である。図5は血液注入前のAから血液注入9時間後のEの各時間における門より3 mm吻側の外側網様体疑核外側部の刺激によるSBP, ICP反応を示す。血液注入前(A)においては、SBP 20 mmHg, ICP 5 mmHgの上昇を認めた。血液注入1時間後(B)ではICPは8 mmHg上昇した。基本圧が20 mmHgに亢進した時期(C, D)ではICPは15 mmHg上昇し、ICP反応の振幅は増大の傾向を示した。9時間後の時点(E)では、ICPの振幅は7 mmHgとなった。

#### ii) 遅い圧波

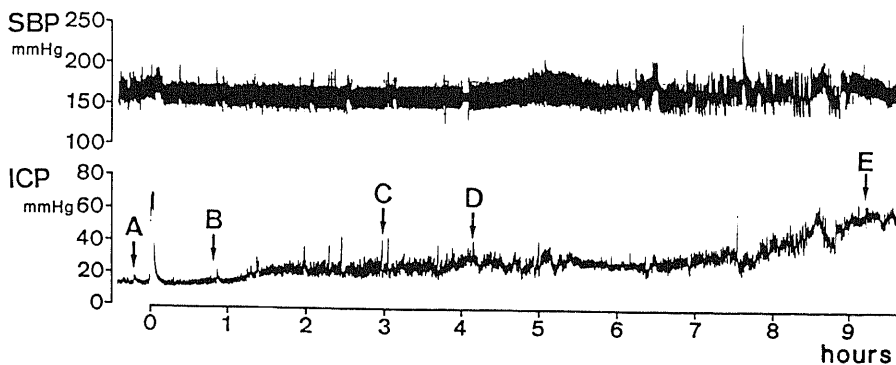


Fig. 4. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed RBCs. Fast waves and slow waves were induced by stimulation of different portion of medulla oblongata in the same animal.

Electrical stimulations were given at A, B, C, D and E.

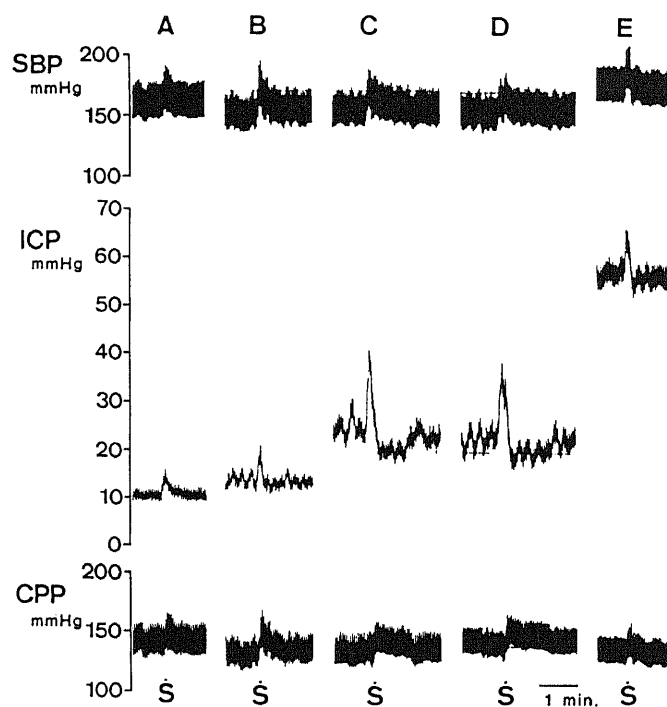


Fig. 5. Fast waves induced by electrical stimulation of the lateral part of lateral reticular formation at various stages of A, B, C, D and E shown in Fig. 4.

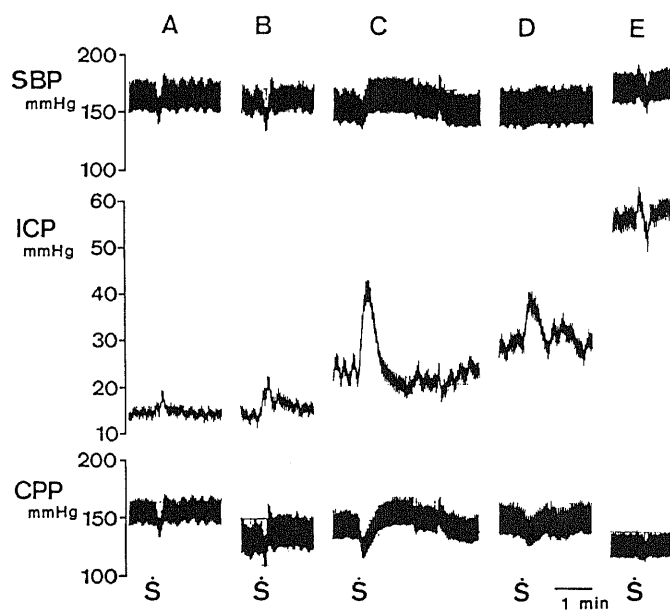


Fig. 6. Slow waves induced by electrical stimulation of the nucleus ambiguus and surrounding structures at various stages of A, B, C, D and E shown in Fig. 4.

図6は同じ動物の図4におけるA-Eの各時期に門の部位の外側網様体疑核近傍の刺激によるSBP, ICP 反応を示す。血液注入前後を通し刺激によりSBPは下降するにもかかわらずICPの上昇反応がみられ、A, B, Cと反応は徐々に大きくなった。3時間後の時点(C)では刺激によりICPは20 mmHg上昇し同時にSBPの10 mmHgの下降を伴っていた。SBPの下降

とICPの上昇は同時に始まり、SBPが最下点に達した時ICPは10 mmHg上昇していた。9時間後(E)では、ICPはSBPに同期して変動するのみとなった。

iii) リバウンド波

図7のA-Eの各時期において門より1 mm 吻側の高さで孤束核近傍外側部刺激による反応を図8に示す。rebound 状の上昇は時間の経過につれて次第に著

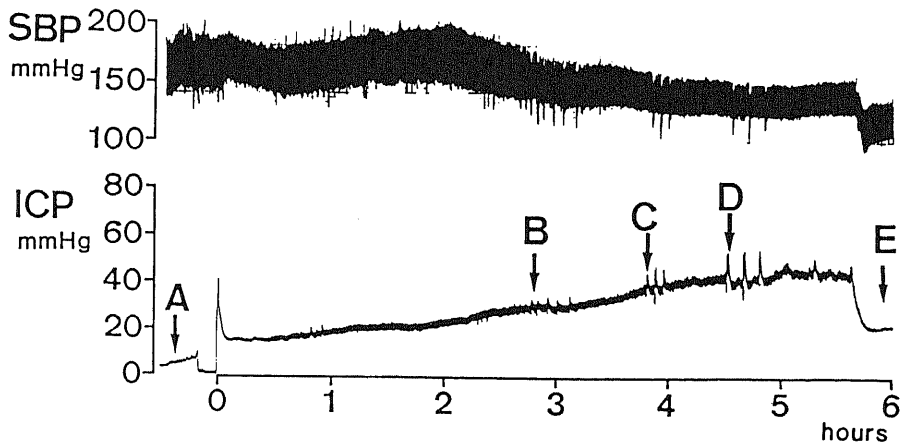


Fig. 7. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed RBCs. Electrical stimulations were given at A, B, C, D & E.

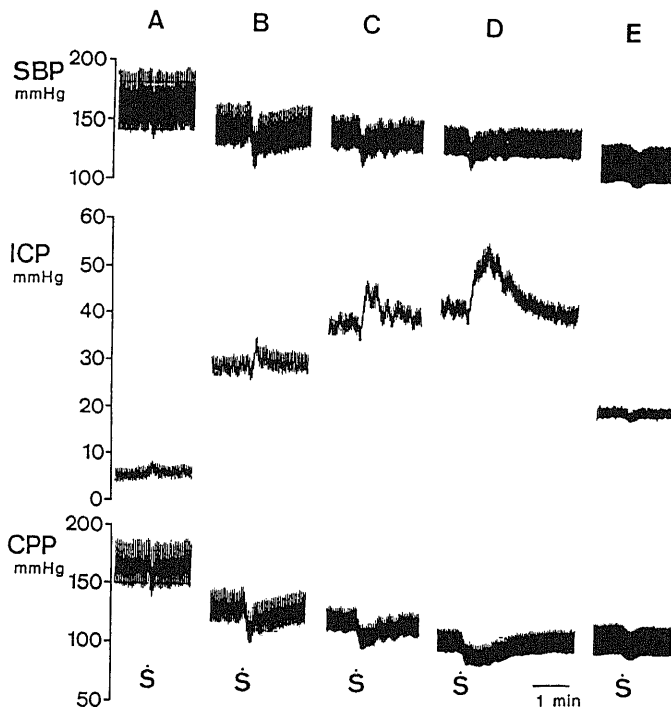


Fig. 8. Rebound waves induced by electrical stimulation of the lateral part of the solitary tract nucleus at various stages of A, B, C, D and E shown in Fig. 7.

明となり (A・B・C・D) ICP が 40 mmHg に亢進した時期 (D) では rebound 状の上昇は 15 mmHg となり約 1 分間持続した。脳血管麻痺を呈する時点 (E) では ICP は SBP に同期して下降するのみとなった。

iv) プラトウ波

延髄刺激でプラトウ波をつくり得たのは、図 9 に示す実験のみであった。この例では、電極刺入に際して ICP が急に 110 mmHg まで上昇したが、5 分後には 1/3 の値になり、20 分後には 10 mmHg まで下降し、その後も徐々に回復傾向を示し、約 50 分後には、元の値に戻った。この間 SBP は一過性に 20 mmHg の上昇を示したにすぎない。実験終了後の組織学的検索により外側網様体内側部に直径 2 mm の血腫が認められ

た。溶血赤血球 0.15 ml/kg (1.5 ml/10 kg) 注入後 ICP は約 30 mmHg の値となり、その後徐々に上昇し、3 時間後には 60 mmHg となったが、この時期より振幅 30-60 mmHg の圧波が多数出現し、10 時間後には ICP は 90 mmHg に上昇し、脳血管麻痺を呈した。図 10 は A・E・G・H・I の時点において門より 2 mm 吻側部の外側網様体オリブ核背外側部刺激の反応を示す。血液注入前 (A) 並びに 1.5 時間後 (B) ではほとんど反応がみられなかったが、自発性圧波が生ずるようになってからの E・G・H の時点では、刺激により ICP の上昇反応がみられる様になった。4 時間後 (E) では、刺激直後に SBP は 15 秒間 15 mmHg 上昇し、それに続いて ICP は約 3 分間 40 mmHg の上

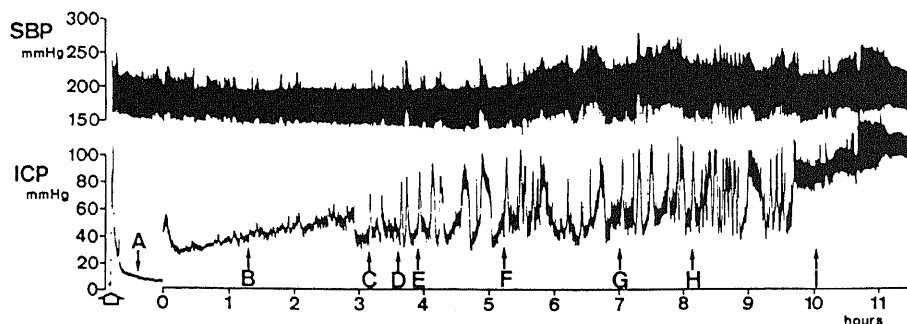


Fig. 9. SBP and ICP following subarachnoid infusion of hemolysed RBCs. A hematoma measuring 2 mm in diameter was made artificially in the inner part of lateral reticular formation by insertion of electrode. Note an elevation in ICP at the left end of the trace, which was presumably caused by this hematoma.

Electrical stimulations were given at A, B, C, D, E, F, G, H and I.

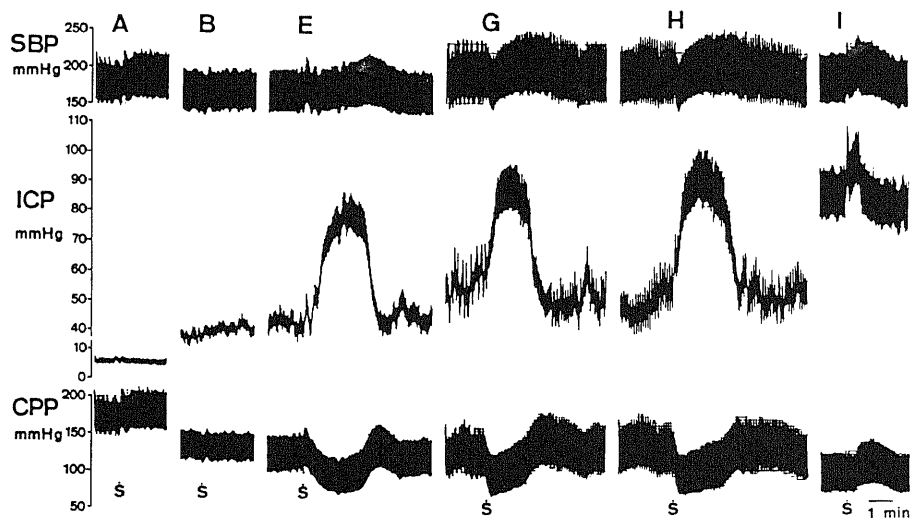


Fig. 10. Plateau waves induced by electrical stimulation of the dorso-lateral portion to the inferior olivary nucleus at 2mm rostral to the obex at various stages of A, B, E, G, H and I shown in Fig. 9.



昇, すなわちプラトウ波が誘発された。刺激に際して SBP は一過性に上昇するが, 圧波出現の間は著明な減少をきたした。7 及び 8 時間後 (G, H) では, 刺激直後より ICP は 40 mmHg 上昇し, SBP は一過性に 20 mmHg 下降し, したがって CPP は圧波出現の間は減少した。基本圧が 90 mmHg に亢進した時点 (I) では, ICP は SBP に同期して一過性に上昇するのみとなった。

同じ動物において門より 5 mm 吻側の外側網様体オリブ核背外側部を A・B・C・D・F・I の時点において刺激し, その反応を図 11 に示す。注入前 (A) では反応がみられなかった。1.5 時間後 (B) では, SBP は一過性に 150 mmHg 上昇し, ICP は SBP 上昇に同期して 5 mmHg 上昇し, 回復した後 rebound 様に約 1 分間持続する 5 mmHg の上昇を認めた。自発的な圧波が出現してきた 3 時間後 (C) では, 刺激により, SBP は一過性に 150 mmHg 上昇し ICP はそれに同期して 5 mmHg 上昇した後 2 分間 40 mmHg 上昇した。3.5 時間後 (D) では ICP は, SBP 上昇に同期して 5 mmHg 上昇した後, 2 分間の 40 mmHg の上昇が 2 回連続して出現した。5 時間後 (F) では, SBP の 150 mmHg の上昇に同期した ICP の上昇は 15 mmHg となり, その後に起こる圧波の振幅は 50 mmHg, 持続は 4 分に増大した。ICP が 80 mmHg に急上昇した時点 (I) では, ICP は SBP に同期して 20 mmHg 上昇するのみであり, それに続く反応は認められなくなった。

### III. 刺激部位の局在

図 12 は刺激により生じた圧波のパターンとその局在を示す。電気刺激は 25 頭に, 門を指標として吻側 5 mm より尾側 2 mm の範囲において, 57 点で行った。

速い圧波の反応が得られた部位は 24 ヶ所で, 外側網様体に広範囲に散在していた。

遅い圧波の反応が得られたのは 8 ヶ所で, 外側網様体疑核近傍に多くみられた。

リバウンド波が得られたのは, 9 ヶ所で, 孤束核近傍外側部に存在した。

プラトウ波が得られたのは, 2 ヶ所で, 外側網様体オリブ核背外側部であった。

反応がほとんど得られなかった部位は, 三叉神経脊髄路核の背側部, 舌下神経核近傍, 並びに内側網様体であった。

### 考 察

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血では, 最初の出血の段階を耐えても, 2-3 日を経て二次的に ICP 亢進をきたすものが多い<sup>1)</sup>。このような場合, ICP を観察すると, 基本圧に重畳する急激な圧変動すなわち圧波がみられる。圧波は, 一般に ICP の基本圧が高い程著明であるが, 正常圧に近い場合でも出現しうる<sup>2)6-8)14)17)</sup>。これと類似の現象を実験的にイヌのくも膜下腔に血液成分を注入することによって作ることができる<sup>2)5-8)14)17)</sup>。McQueen ら<sup>11)</sup>はイヌのくも膜下腔に注入する物質が自家血である場合, 常に ICP 亢進をきたすのには 8 ml 以上を要し, 血球の被膜成分すなわち red blood cell ghost による髄液吸収系の閉塞が ICP 亢進の本態で

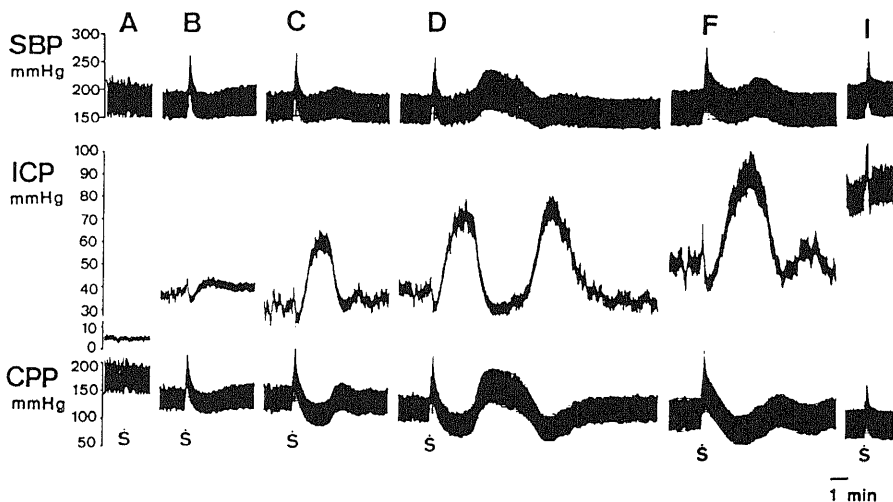


Fig. 11. The fast waves followed by plateau waves, which were induced by electrical stimulation of the dorso-lateral portion to the inferior olivary nucleus at 5 mm rostral to the obex at various stages of A, B, C, D, F and I shown in Fig. 9.

あるとした、血液注入時の加圧による血行障害、無酸素症も血管拡張および脳浮腫による脳腫脹の原因となりうる<sup>21)27-29)</sup>。しかし実際には、イヌのくも膜下腔に8-10 mlの血液を注入しても、定常的にICP亢進モデルをつくることは困難である。藤井<sup>10)</sup>は上述の量の

血液をフラン器に保存した。軽度に溶血した物質の注入が定常的にICPを亢進させ、赤血球由来物質の分解過程の進んだものほど、著しいICP亢進をきたすことを証明した。赤血球の生食浮遊液は痛みを生じないが、これを溶血し、30分間 incubate したものは、強い痛み

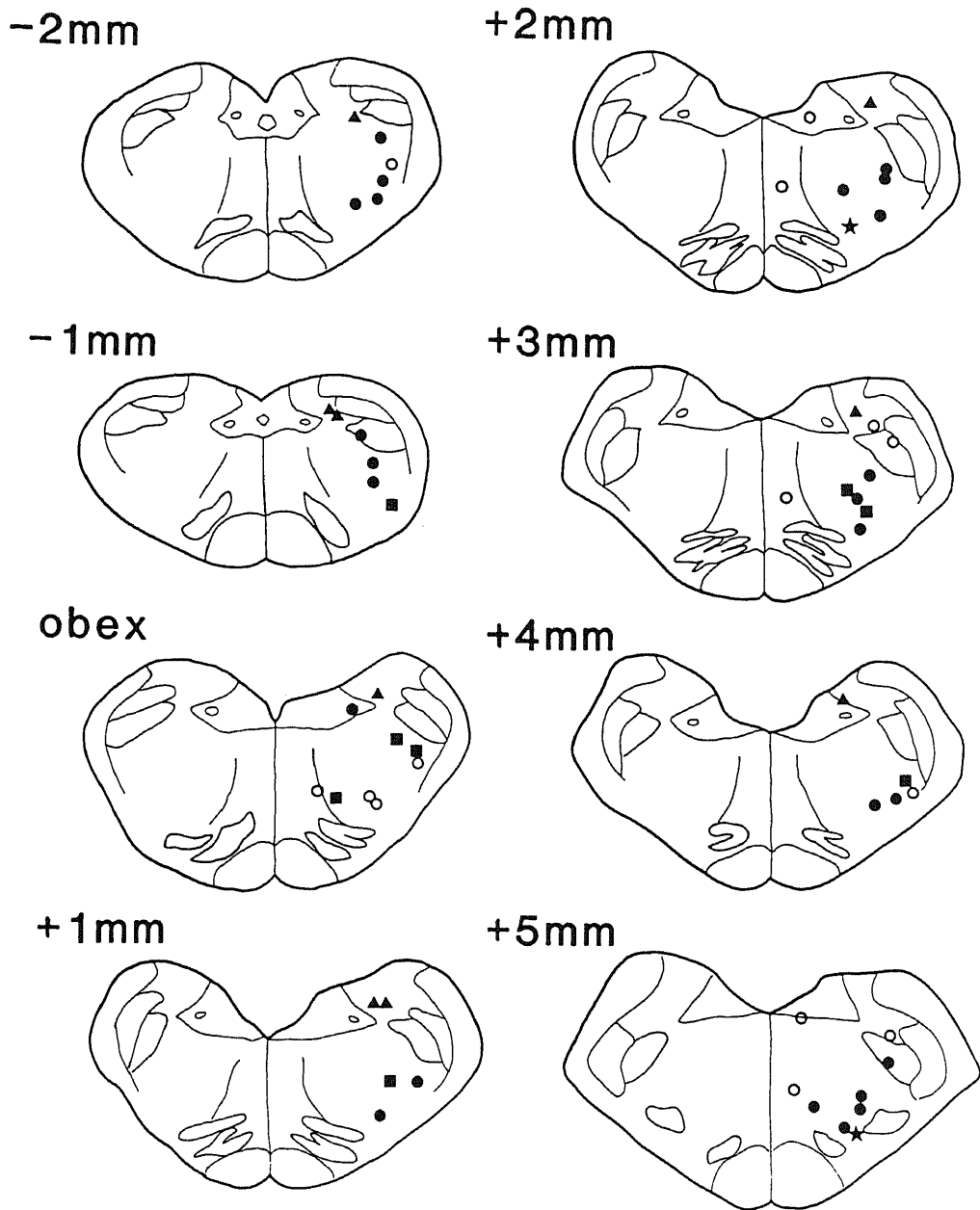


Fig. 12. Distribution of stimulated points in medulla oblongata from 5 mm rostral to 2 mm caudal to the obex, which induced various types of pressure waves. The following symbols represent : ●, 24 fast waves; ■, 8 slow waves; ▲, 9 rebound waves; ★, 2 plateau waves; ○, 14 small ICP change.

を生ずる<sup>30)</sup>。これは血色素由来物質に強力な発痛作用のあることを示す。実験的にも膜下腔へ血液成分を注入した場合、脳底部から第IV脳室底にかけて血液成分による無菌性髄膜炎の変化がおこる<sup>10)</sup>。本研究においては、ヘパリン加血液を遠心し、上澄を除去して、赤血球成分を一担冷凍し、常温で加温することにより溶血させた物質を用い、その1.5-3 mlをくも膜下腔に注入することにより定常的に、ICP亢進モデルをつくることができた。この物質の中に含まれる血漿・白血球ならびに血小板成分は存在しても微量であり、ICP亢進に寄与するのは、血色素ならびに一部血球被膜と考えられる。Lundberg<sup>18)</sup>は脳腫瘍症例のICPを持続的に測定して、その結果より、ICP変動を3つに分類し、A・BおよびC波と呼んだ。A波は台形をなして急激に50-100 mmHg上昇し、そのまま5-20分持続して急降下するものであり、その型からプラトウ波と呼ばれ、B波は律動的に毎分0.5-2回、C波は4-8回の頻度で出現するものである。プラトウ波の出現に伴い、患者はしばしば頭痛嘔気を訴え、顔面が発赤し、また意識レベルの低下、除脳硬直様の筋緊張・伸展発作をきたし、またこの波は減圧剤の投与あるいは髄液採取による減圧操作により消失する。B波はCheyne-Stokes型呼吸異常と、更にC波はTraube-Hering-Meyer型の血圧変動と同期するもので、それぞれ脳幹障害による呼吸やSBPの病態を介してICPに反映するものであるとされた。

Langfittら<sup>21)</sup>は、サルに硬膜外バルーン法を用い、ICPを徐々に上昇させると、ある限界をこえた時期から圧波が生ずるのを観察し、これはいわゆる脳血管不安定状態に由来し、さらにICPを上げるともはや圧変動が起こらなくなり、これを脳血管運動麻痺が起こったものとした。

山本ら<sup>27)</sup>はイヌを用いた急性ICP亢進の実験において持続が10-30秒の速い圧波と30秒-3分の遅い圧波を観察し、これが散発する時にはスパイク様の形を呈し、群発する時には律動波様になり、前者は同期するSBPの上昇を伴い、後者は反対にSBPの下降を伴うとした。これらの圧波は、バルビタール剤投与によって抑制され、脳幹機能異常が重要な役割をなしていると考えられている。

イヌのくも膜下腔に溶血赤血球を注入した場合、上述の異なった種類の圧波が出現する背景は十分には解明されていない。山本ら<sup>27)</sup>は臨床例ならびにイヌを用いた実験より、遅い圧波は、ICP亢進の初期あるいは症状が未だ軽い時期に出現し、速い圧波は症状が重篤な時期に出現し、プラトウ波は急性期には出現しないと。本研究の図1に示した例では、圧波は、遅い

圧波・プラトウ波および速い圧波の順である。しかし一般に認められる傾向としては、速い圧波は初期から末期まで通してみられるのに対し、遅い圧波は初期は低振幅であるが、徐々にその振幅と持続時間を増し、プラトウ波に近似してくる。脳血管麻痺に移行する時期に多発し、脳血管麻痺に至ると、もはや遅い圧波はみられなくなる。速い圧波の場合、ICPの上昇はSBPの変化と同期し、ICPの変化は、むしろSBP依存性と思われる。これに対し、遅い圧波の場合には、SBPは逆位相に下降するか、あるいは変化をきたさない。プラトウ波の場合も、SBPは遅い圧波の場合と同様な変化を伴っており、全身血管運動系と脳血管運動系は分離あるいは反対に働くということで、両圧波の本態は同じであり、遅い圧波はプラトウ波の前駆波と考えられる。

本研究において延髄に電極を刺入し、しかも頭蓋を水密に保つよう電極を固定したため刺激しうる部位は同一動物で2-3ヶ所に限られた。Wise<sup>31)</sup>は単極電極を用いて視床下部の摂食中枢を20 Hzで刺激した場合、刺激効果の広がる範囲は、電流の大きさが25  $\mu$ Aでは1/8 mm以内、100  $\mu$ Aでは1/4-1/2 mm以内であるとした。本研究で用いた刺激の強さは、0.1-0.2 mA、10 Hzであり、有効刺激の範囲は明らかではないが、2 mm離れた部位で異った反応を得ており、1/2-1 mm以内であると考えられる。

刺激に対するICP反応は、血液注入前はほとんど認められなかったが、くも膜下腔に溶血赤血球を注入後、ICP亢進が進むにつれ、大きな反応が得られ、しかも同一部位の刺激に対する反応のパターンは、脳血管麻痺に至る前では同一であった。脳幹の血管運動系が不安定あるいは過敏の状態では、刺激による反応を助長することのほかに、頭蓋腔の圧・容積関係により、わずかの血液量の変化もICPに著明な影響を与える様になったためとも考えられる。ICP反応を得るためには、脳血管運動機能が存在していることが必要であり、これを失った脳血管麻痺の状態に至ると、ICPの変動は全くSBP依存性となる。

血液物質をくも膜下腔に注入する前には延髄の刺激により、SBPの変動は生じても、それは刺激の間のみであり、ICPはSBP依存性に僅かに変動するのみである。これに対し、血液物質注入後脳幹血管運動中枢系の不安定・過敏状態では、延髄の短時間の刺激(5秒間)で誘発される圧波は、刺激のパラメーターに関わりなく一定の圧波を生じ、それは4種類に分類された。ICPの上昇と同時にSBPが上昇し、持続が10-30秒の速い圧波の反応は、外側網様体の広範な部位の刺激にて得られた。この場合ICPとSBPの上昇は両者が

同時に始まる。SBP がピークに達する前に ICP は下降し始め、両者の位相に僅かのずれはあるが、この反応は SBP 依存性のものと考えられる。

延髄では、その刺激によって SBP に変化を生ずる部位は広い。Ranson ら<sup>32)</sup>はネコの第IV脳室底を直接刺激し灰白翼先端部に SBP 上昇点を、門の外側部に SBP 下降点を発見した。Wang ら<sup>33)</sup>は定位的にネコの延髄を刺激し、外側網様体から基底灰白質にかけ、広範に SBP 反応を認めた。山本<sup>34)</sup>は延髄を微弱電流で刺激し、著明な血圧反応を生じる部位は、孤束の周辺及び基底灰白質に接する外側網様体であり、血圧下降を生ずるのは灰白翼の中央の高さより門の尾側約 1 mm に亘る範囲で、孤束の近傍に分布しているとした。Doba ら<sup>35)</sup>は延髄の外側網様体で、基底灰白質に接する限局した部位の圧迫や、電気刺激により血圧反応を観察した。Wang ら<sup>36)</sup>は視床下部外側野の血圧上昇部からの下降路は延髄の外側網様体に至るとした。Guertzenstein<sup>37)</sup>はネコの延髄吻側部の腹側表面に種々の化学物質を塗布して、SBP に変動をきたすことをみた。

電気刺激により SBP 下降がみられた部位は孤束核近傍外側部と、外側網様体疑核近傍の 2 ヶ所に大別された。

前者においては、ICP が SBP 下降に同期して一旦下降した後、SBP がもとの圧に回復する時に rebound 状に上昇する反応が得られた。これは脳血管不安定状態時の SBP 下降反応がトリガーとなり、脳血管床の拡大反応が出現し、ICP が上昇したのと考えられる。

後者においては、ICP の上昇反応の初期に SBP の下降反応がみられ、脳血管運動系と全身血管運動系は分離した反応を示している。これは、脳血管が延髄の刺激により、直接に拡張し、脳容積の増加にて ICP の上昇反応がみられたと考えられる。Langfitt<sup>38)</sup>は脳幹の刺激により SBP 下降するにもかかわらず、脳血流が増加するのは、脳血管の autoregulation によるのではなく、primary vasodilatation によるものであるとした。Nakai ら<sup>39)</sup>は小脳室頂核を刺激して、局所の代謝率の増加なく脳血流の増加がみられることより、この脳血流の増加は脳血管の primary vasodilatation によるとした。

刺激により、脳血管床の拡張をきたしたということは、その部に脳血管の緊張維持に関与している部が存在することを示唆する。

LeBeau ら<sup>40)</sup>はイヌで中脳の切断により急速な血管拡張による脳腫脹が生ずるのを観察し、この腫脹は、延髄一橋一視床下部経路の遮断による神経性のものとし、Obrador ら<sup>41)</sup>は第IV脳室底の損傷による脳腫脹に

は、血管床の拡張とともに、脳浮腫も発生することを認めた。

Meyer ら<sup>42)</sup>は、全身の自律神経の高度の変性をきたす Shy-Drager 症候群では、脳血管の autoregulation が障害されているが CO<sub>2</sub> に対する反応性は正常に保たれており、autoregulation と CO<sub>2</sub> を介する chemical control は全く別の機構であるとした。また Gotoh ら<sup>43)</sup>は autoregulation は神経性調節が主体であり、この病気における autoregulation の障害は、脳橋の萎縮と密接な関係があるとした。半田<sup>44)</sup>は脳血管の autoregulation は脳幹の血管運動中枢、さらに頸部交感神経を介して作動するとした。

Langfitt ら<sup>38)</sup>は猿の橋天蓋部及び第IV脳室底を刺激して、SBP とは無関係に頸動脈血流の増加することを見た。Molnár ら<sup>45)</sup>は延髄を刺激して脳血流の減少をみ、脳血管も pressor mechanism の一部に参加していること、この減少が、頸部交感神経を切断しても変化しないことから延髄の血管運動中枢から脳血管への直接的な神経支配があるものと推定した。Meyer ら<sup>46)</sup>、Stoica ら<sup>47)</sup>は脳幹網様体の電気刺激で、脳血流が著しく増加することを示した。これらの事実は、この脳部位に脳血流の自己調節に関与する中枢の存在を示唆する。

Shapiro ら<sup>48)</sup>は先端 1 μ 径の micro pipet を用いて、直接脳表小動脈の内圧を測定した。脳表面の径 500 μ の太さの血管では SBP より約 39% の圧降下を生じ、それより 25 μ のより細い動脈に達する迄に更に約 10% の内圧降下を生じ、したがって残りの約 51% の圧は脳実質内の小動脈・毛細血管網に直接負荷されるとした。動脈内圧降下の約 50% が脳実質内で起こるという結果は脳内での調節機序がきわめて重要な意義を持つということを示している。Owman ら<sup>49)</sup>は免疫組織蛍光法を用いて脳及び副腎の毛細血管の血管周細胞、血管内皮細胞に収縮蛋白である actin および myosin が存在するとした。内径 10 μ 以下の毛細血管が収縮するとすれば、局所の脳循環に大きな影響を及ぼすと考えられる。

従来、脳実質内血管の血流調節は、実質外大型血管および実質内小動脈のレベルで行われると考えられていたが、近年実質内毛細血管レベルにも血流調節機構の存在することが証明されてきている。Falck ら<sup>50)</sup>はカチコールアミン蛍光法により大脳皮質から起こるアドレナリン含有線維が実質内の小血管に附着し一部の線維は軟膜動脈壁の神経と吻合していることを認め、Hartmann ら<sup>51)</sup>は脳内神経細胞から起こる線維が脳実質内血管に終わることを免疫組織学的に証明した。Edvinsson ら<sup>52)</sup>は青斑核などから起こったアドレナリ

ン性線維が脳実質内の小血管に終わり、その蛍光は頸部交感神経切断によっても消失しないことを確めている。Raichle ら<sup>53)</sup>は青斑核の刺激により脳血流量の減少と毛細血管の透過性の亢進を認めた。Rennels ら<sup>54)</sup>は視床下部や蝸牛核などの毛細血管にアドレナリン性とコリン性の終末がシナプスを作っていることを電顕的に証明している。Swanson ら<sup>55)</sup>は上頸部神経節摘出、5-hydroxydopamine 処置 rat 視床下部において毛細血管への中枢性モノアミン神経支配の電顕像を示した。脳幹部にはモノアミンを含む 10 群の細胞群があることが証明されている<sup>56-58)</sup>。延髄部にはそのうち 2 群、すなわち、外側網様体の外側部と、逆走神経背側運動核からその外側部にかけて存在するとした。Understedt ら<sup>59)</sup>は延髄に存在する細胞群からの線維は上行性に視床下部に達しているとした。Rosendorff ら<sup>60)</sup>は家兎を用い視床下部の局所血流量は、頸神経節から起こる末梢性交感神経が脳動脈の  $\alpha$ -receptor を刺激して血管収縮をおこし、実質内の adrenergic pathway が  $\beta$ -receptor を刺激して血管拡張をおこすことによって変化すると述べている。

脳血管運動系の不安定状態時における延髄の短時間（5 秒間）の刺激は、圧波出現のトリガーを形成し、刺激部位に反応の特異性が認められた。特に外側網様体疑核近傍の刺激にて脳血管床の拡張による遅い圧波が出現するという事は、この部に脳血管緊張維持に関与する部が存在することを示唆する。

延髄外側網様体内側部に出血を認めた例において、くも膜下腔へ血液注入 4 時間後よりプラトウ波が多数出現した。また外側網様体オリブ核背外側部の刺激にてプラトウ波が誘発された。林ら<sup>61)</sup>は、橋出血の症例で、基本頭蓋内圧は低いにも拘らず、著明なプラトウ波に類似した一過性頭蓋内圧亢進を観察した。Ingvar ら<sup>62)</sup>は脳幹網様体、とくに賦活系の広範な障害が推定された患者で、脳血流が著しく低下していた 1 例を報告し、これは脳幹部の病巣そのものが脳血流低下の直接の原因になっていると考えた。Shalit ら<sup>63)</sup>はイヌを用いた実験で、上位延髄・橋・中脳を破壊すると脳血流は著しく低下するとともに、自己調節機構も消失することを示した。Meyer ら<sup>64)</sup>も脳幹部に病巣がある場合脳血流の低下とともに自己調節機構も著しく障害されていると報告している。

以上より脳血流の自己調節機構が障害され、脳循環の著しく低下した状態において、脳血管拡張をひきおこすトリガーが加わると ICP が亢進し、静脈環流の障害<sup>65)</sup>等により脳循環がさらに障害され、プラトウ波発現に関与する脳血管の拡張がひきおこされるものと推定される。

## 結 論

1. イヌのくも膜下腔へ溶血赤血球を注入し、ICP 亢進を作製した状態において、基本頭蓋内圧に重畳して出現する圧変動（圧波）の出現機序を検索した。

2. 圧波の出現する脳血管運動系の不安定状態時における延髄の刺激は、圧波出現のトリガーとなり、刺激部位により反応の特異性が認められた。

3. 誘発される圧波は、持続が 10-30 秒で SBP が同位相に上昇する速い圧波、持続が 30 秒-3 分で SBP が無変化であるか、あるいは下降する遅い圧波、持続が 30 秒-3 分で SBP 下降後に誘発されるリバウンド波、持続が 3-10 分で SBP が逆位相に変動するか、あるいは変動がみられないプラトウ波の 4 種類に分類された。

4. 速い圧波は外側網様体の広範な部分、遅い圧波は外側網様体疑核近傍、リバウンド波は孤束核近傍外側部、プラトウ波は外側網様体オリブ核背外側部の刺激にて誘発された。

以上の結果より、延髄外側網様体および孤束核近傍が、脳血管緊張維持に関与することが示唆される。

稿を終えるに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり常に適切な御指導と御教示を賜った林実助教授、藤井博之講師他教室員の皆様に深く感謝致します。

本研究の要旨は、第 42 回脳神経外科学会総会（1983）において発表した。

## 文 献

- 1) Nornes, H. & Magnaes, B.: Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *J. Neurosurg.*, 36, 537-547 (1972).
- 2) 山本信二郎・林 実: 頭蓋内出血における急性脳腫脹. *脳・神経外傷*, 3, 227-241 (1971).
- 3) 林 実・丸川 忍・藤井博之・北野哲男・古林秀則・山本信二郎: 破裂脳動脈瘤急性期の意識障害と頭蓋内圧亢進. *脳神経*, 27, 1007-1015 (1975).
- 4) Cushing, H.: The blood-pressure reaction of acute cerebral compression, illustrated by cases of intracranial hemorrhage. *Am. J. Med. Sci.*, 125, 1017-1044 (1903).
- 5) 山本信二郎: 髄液系出血による脳圧亢進. *日本外科学会誌*, 70, 474-476 (1969).
- 6) 山本信二郎・林 実・山本鉄郎: 急性頭蓋内圧亢進. *脳神経*, 23, 259-267 (1971).
- 7) 山本信二郎・林 実・埴生知則: 急性頭蓋内血腫の病態生理. *外科*, 35, 2-8 (1973).

- 8) 林 実: 脳圧亢進症における圧動態と臨床症候. 日本臨床外科誌, 34, 339-347 (1973).
- 9) 林 実・丸川 忍・藤井博之・古林秀則・宗本 滋・山本信二郎: 高血圧性脳出血術後の頭蓋内圧亢進ならびに2, 3の薬剤の影響について. 脳神経, 27, 1331-1339 (1975).
- 10) Adams, J. E. & Prawirohardjo, S.: Fate of red blood cells injected into cerebrospinal fluid pathways. Neurology, 9, 561-564 (1959).
- 11) McQueen, J. D. & Jelsma, L. F.: Intracranial hypertension: cerebrospinal fluid pressure rises following intracisternal infusions of blood components in dogs. Arch. Neurol., 16, 501-508 (1967).
- 12) Simmonds, W. J.: The absorption of labelled erythrocytes from the subarachnoid space in rabbits. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 31, 77-84 (1953).
- 13) Risberg, J., Lundberg, N. & Ingvar, D. H.: Regional cerebral blood volume during acute transient rises of the intracranial pressure (plateau waves). J. Neurosurg., 31, 303-310 (1969).
- 14) Yamamoto, S. & Hayashi, M.: Intracranial hypertension following subarachnoid hemorrhage. Clinical and experimental studies. Excerpta Med., 293, 93-94 (1972).
- 15) Hayashi, M., Marukawa, S., Fujii, H., Kitano, T., Kobayashi, H. & Yamamoto, S.: Intracranial hypertension in patients with ruptured intracranial aneurysm. J. Neurosurg., 46, 584-590 (1977).
- 16) 藤井博之: くも膜下腔血液物質注入による頭蓋内圧亢進. 十全医学会誌, 86, 482-499 (1977).
- 17) Ecker, A. & Syracuse, N. Y.: Irregular fluctuation of elevated cerebrospinal fluid pressure. Arch. Neurol. Psychiat., 74, 641-649 (1955).
- 18) Lundberg, N.: Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. Acta Psychiat. Neurol. Scand., 36, (Suppl. 149), 1-193 (1960).
- 19) Kjällquist, Å., Lundberg, N. & Pontén, U.: Respiratory and cardiovascular changes during rapid spontaneous variations of ventricular fluid pressure in patients with intracranial hypertension. Acta Neurol. Scand., 40, 291-317 (1964).
- 20) 林 実・丸川 忍・藤井博之・北野哲男・古林秀則・山本信二郎: 急性頭蓋内圧亢進の経過と各時期における Norepinephrine, Phentolamine の効果. 神経外科, 16, 305-311 (1976).
- 21) Langfitt, T. W., Weinstein, J. D. & Kassell, N. F.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. Neurology, 15, 622-641 (1965).
- 22) 林 実・古林秀則・山本信二郎: 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血早期の頭蓋内圧の変化と脳波. 臨床脳波, 19, 108-114 (1977).
- 23) 林 実・半田裕二・能崎純一・宗本 滋・古林秀則・山本信二郎: 頭蓋内圧亢進時における自律機能の変化. 自律神経, 17, 188-193 (1980).
- 24) 東壮太郎: 急性頭蓋内圧亢進における血管運動反応に関する研究. 十全医学会誌, 92, 163-175 (1983).
- 25) 宗本 滋: 急性頭蓋内圧亢進時における頭蓋内圧変動の神経機序. 十全医学会誌, 88, 53-67 (1979).
- 26) Lim, R. K. S., Liu, C. N. & Moffitt, R. L.: A stereotaxic atlas of the dog's brain. ed., Thomas, C. C., Springfield, Illinois, 1960.
- 27) 山本信二郎・林 実・藤井博之: 髄液系出血による頭蓋内圧亢進. 脳神経外科, 4, 1125-1136 (1976).
- 28) Langfitt, T. W., Kassell, N. F. & Weinstein, J. D.: Cerebral blood flow with intracranial hypertension. Neurology, 15, 761-773 (1965).
- 29) Asano, T. & Sano, K.: Pathogenetic role of no-reflow phenomenon in experimental subarachnoid hemorrhage in dogs. J. Neurosurg., 46, 454-466 (1977).
- 30) Keele, C. A. & Armstrong, D.: Mediators of pain, p3-24. In R. K. S. Lim (ed.), Pharmacology of pain, Pergamon Press, Oxford, 1968.
- 31) Wise, R. A.: Spread of current from monopolar stimulation of the lateral hypothalamus. Am. J. Physiol., 223, 545-548 (1972).
- 32) Ranson, S. W. & Billingsley, P. R.: Vasomotor reactions from stimulation of the floor of the fourth ventricle. Studies in vasomotor reflex arcs. III. Am. J. Physiol., 41, 85-90 (1916).
- 33) Wang, S. C. & Ranson, S. W.: Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain stem. J. Comp. Neurol., 71, 437-455 (1939).
- 34) 山本信二郎: 猫延髄に於ける血管運動中枢に就いて. 十全医学会誌, 54, 122-128 (1952).
- 35) Doba, N. & Reis, D. J.: Localization within the lower brainstem of a receptive area mediating the pressor response to increased intracranial pressure (the Cushing response). Brain Res., 47, 487-491 (1972).

- 36) Wang, S. C. & Ranson, S. W.: Descending pathways from the hypothalamus to the medulla and spinal cord. Observations on blood pressure and bladder responses. *J. Comp. Neurol.*, **71**, 457-472 (1939).
- 37) Guertzenstein, P. G.: Blood pressure effects obtained by drugs applied to the ventral surface of the brain stem. *J. Physiol.*, **229**, 395-408 (1973).
- 38) Langfitt, T. W. & Kassell, N. F.: Cerebral vasodilatation produced by brain-stem stimulation: neurogenic control vs. autoregulation. *Am. J. Physiol.*, **215**, 90-97 (1968).
- 39) Nakai, M., Iadecola, C., Ruggiero, D. A., Tucker, L. W. & Reis, D. J.: Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus increases cerebral cortical blood flow without change in local metabolism: evidence for an intrinsic system in brain for primary vasodilation. *Brain Res.*, **260**, 35-49 (1983).
- 40) LeBeau, J. & Bonvallet, M.: Oedème aigu du cerveau par lésion du tronc cérébral. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, 126-128 (1938).
- 41) Obrador, S. & Pi-Suñer, J.: Experimental swelling of the brain. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **49**, 826-830 (1943).
- 42) Meyer, J. S., Shimazu, K., Fukuuchi, Y., Ohuchi, T., Okamoto, S., Koto, A. & Ericsson, A. D.: Cerebral dysautoregulation in central neurogenic orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome). *Neurology*, **23**, 262-273 (1973).
- 43) Gotoh, F., Fukuuchi, Y., Shimazu, K., Amano, T., Komatsumoto, S., Tanaka, K., Imai, A. & Suzuki, N.: Dysautoregulation of cerebral blood flow in the Shy-Drager syndrome. *Acta Neurol. Scand.*, **60**, (Suppl. 72), 132-133 (1979).
- 44) 半田裕二: 脳血管の緊張維持に関与する神経性因子. *十全医学会誌*, **90**, 88-100 (1981).
- 45) Molnár, L. & Szántó, J.: The effect of electrical stimulation of the bulbar vasomotor centre on the cerebral blood flow. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **49**, 184-193 (1964).
- 46) Meyer, J. S., Nomura, F., Sakamoto, K. & Kondo, A.: Effect of stimulation of the brain-stem reticular formation on cerebral blood flow and oxygen consumption. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **26**, 125-132 (1969).
- 47) Stoica, E., Meyer, J. S., Kawamura, Y., Hiromoto, H., Hashi, K., Aoyagi, M. & Pascu, I.: Central neurogenic control of cerebral circulation. Effects of intravertebral injection of pyridoxin on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology*, **23**, 687-698 (1973).
- 48) Shapiro, H. M., Stromberg, D. D., Lee, D. R. & Wiederhielm, C. A.: Dynamic pressures in the pial arterial microcirculation. *Am. J. Physiol.*, **221**, 279-283 (1971).
- 49) Owman, C., Edvinsson, L., Hardebo, J. E., Stewart, U. G., Unsicker, K. & Walles, B.: Immunohistochemical demonstration of actin and myosin in brain capillaries. *Acta Neurol. Scand.*, **56**, (Suppl. 64), 384-385 (1976).
- 50) Falck, B., Mchedlishvili, G. I. & Owman, C.: Histochemical demonstration of adrenergic nerves in cortex-pia of rabbit. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **23**, 133-142 (1965).
- 51) Hartman, B. K., Zide, D. & Udenfriend, S.: The use of dopamine  $\beta$ -hydroxylase as a marker for the central noradrenergic nervous system in rat brain. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **69**, 2722-2726 (1972).
- 52) Edvinsson, L., Lindvall, M., Nielsen, K. C. & Owman, C.: Are brain vessels innervated also by central (non-sympathetic) adrenergic neurons? *Brain Res.*, **63**, 496-499 (1973).
- 53) Raichle, M. E., Hartman, B. K., Eichling, J. O. & Sharpe, L. G.: Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*, **72**, 3726-3730 (1975).
- 54) Rennels, M. L. & Nelson, E.: Capillary innervation in the mammalian central nervous system: an electron microscopic demonstration (1). *Am. J. Anat.*, **144**, 233-241 (1975).
- 55) Swason, L. W., Connelly, M. A. & Hartman, B. K.: Ultrastructural evidence for central monoaminergic innervation of blood vessels in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res.*, **136**, 166-173 (1977).
- 56) Dahlström, A. & Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.*, **62**, (Suppl. 232), 1-55 (1965).
- 57) Garver, D. L. & Sladek, J. R.: Monoamine

distribution in primate brain. 1. Catecholamine-containing perikarya in the brain stem of macaca speciosa. *J. Comp. Neurol.*, **159**, 289-304 (1975).

58) Hubbard, J. E. & DiCarlo, V.: Fluorescence histochemistry of monoamine-containing cell bodies in the brain stem of the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). II. Catecholamine-containing groups. *J. Comp. Neurol.*, **153**, 369-384 (1974).

59) Understedt, U.: Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. (Suppl.)* **367**, 1-48 (1971).

60) Rosendorff, C., Mitchell, G., Scriven, D. R. L. & Shapiro, C.: Evidence for a dual innervation affecting local blood flow in the hypothalamus of the conscious rabbit. *Circ. res.*, **38**, 140-145 (1976).

61) 林 実・北野哲男・古林秀則・宗本 滋・藤井博之・島 利夫・山本信二郎: プラトウ波の出現機序に関する一考察—橋出血2例の頭蓋内圧記録から—*脳神経*, **31**, 169-176 (1979).

62) Ingvar, D. H., Haggendal, E., Nilsson, N. J., Sourander, P., Wickbom, I. & Lassen, N. A.: Cerebral circulation and metabolism in a comatose patient. *Arch. Neurol.*, **11**, 13-21 (1964).

63) Shalit, M. N., Reinmuth, O. M., Shimojyo, S. & Scheinberg, P.: Carbon dioxide and cerebral circulatory control. III. The effect of brain stem lesions. *Arch. Neurol.*, **17**, 342-353 (1967).

64) Meyer, J. S., Shimazu, K., Fukuuchi, Y., Ohuchi, T., Okamoto, S., Koto, A. & Ericsson, A. D.: Impaired neurogenic cerebrovascular control and dysautoregulation after stroke. *Stroke*, **4**, 169-186 (1972).

65) Furuse, M., Kuchiwaki, H., Hasuo, M., Nakaya, T., Toyama, K., Asano, Y., Teruoka, M., Kageyama, N. & Ikeyama, A.: The pathogenesis of pressure waves. *Neurol. Med. Chir.*, **22**, 37-42 (1982).

**Pressure Waves Produced by Bulbar Stimulation in Experimental Subarachnoid Hemorrhage**  
Tetsuro Tsuji, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto), School of medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **93**, 173-189 (1984)

**Key words:** Intracranial pressure, Pressure wave, Electrical stimulation, Solitary tract nucleus, Lateral reticular formation

#### Abstract

Neurogenic mechanisms of pressure waves were investigated in dogs with acute intracranial hypertension. Animals were lightly anesthetized, immobilized, and respired artificially. After subarachnoid infusion of hemolysed red blood cells, simultaneous recordings of both systemic blood pressure (SBP) and intracranial pressure (ICP) were made continuously. ICP increased gradually until 50 mmHg or more at the terminal stage. Pressure waves could be induced by electrical stimulation of the medulla oblongata at the stage of increased ICP. These pressure waves were classified into 4 types, consisting of fast waves, slow waves, rebound waves and plateau waves. The fast waves had a duration of 10-30 seconds, being accompanied by a marked increase of SBP. These waves were induced by stimulation of various portions of the lateral reticular formation. The slow waves had a duration of 30 seconds to 3 minutes, being accompanied by a decrease or little change of SBP. These waves were induced by stimulation of the nucleus ambiguus and surrounding structures in the lateral reticular formation. The rebound waves had a duration of 30 seconds to 3 minutes, followed by a decrease of SBP. These waves were induced by stimulation of the lateral area of the solitary tract nucleus. The plateau waves had a duration of 3 to 10 minutes, accompanied by little change or a decrease of SBP. These waves were induced by stimulation of the dorso-lateral portion to the inferior olivary



nucleus. At the end stage of intracranial hypertension of 50 mmHg or more, electrical stimulation of all of these sites induced changes of ICP depending on SBP. It is suggested from these data that cerebral vascular tonus is concerned with the lateral reticular formation in the medulla oblongata and structures near the solitary tract nucleus.